

DOCKET NO.: 270650US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Chizu MURAI
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HERewith
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/14047
INTERNATIONAL FILING DATE: September 17, 2004
FOR: BASIC MEDICINE-CONTAINING PREPARATION

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

| <u>COUNTRY</u> | <u>APPLICATION NO</u> | <u>DAY/MONTH/YEAR</u> |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| Japan | 2003-341247 | 30 September 2003 |

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/14047. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

10/532498

PCT/JP 2004/014047

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

17. 9. 2004

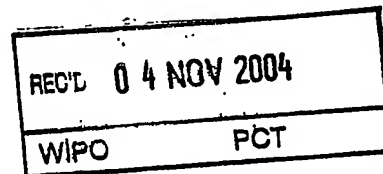
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 9月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-341247
[ST. 10/C]: [JP 2003-341247]

出 願 人
Applicant(s): 共和薬品工業株式会社

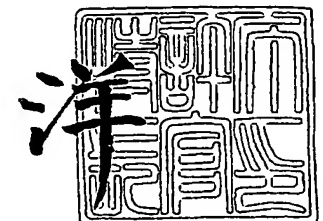


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 32492
【提出日】 平成15年 9月30日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/16
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社
 リサーチセンター内
【氏名】 村井 知津
【特許出願人】
【識別番号】 593077308
【住所又は居所】 大阪市淀川区西中島5丁目13番9号
【氏名又は名称】 共和薬品工業株式会社
【代理人】
【識別番号】 100067828
【弁理士】
【氏名又は名称】 小谷 悦司
【選任した代理人】
【識別番号】 100075409
【弁理士】
【氏名又は名称】 植木 久一
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 012472
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9808169

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

塩基性の生理活性物質を含む製剤であって、1種以上の腸溶性高分子および1種以上の電解質を含有することを特徴とする塩基性薬剤含有製剤。

【請求項 2】

上記電解質が、アルカリ金属の塩および／またはアルカリ土類金属の塩である請求項 1 に記載の塩基性薬剤含有製剤。

【請求項 3】

上記生理活性物質が塩酸タムスロシンである請求項 1 または 2 に記載の塩基性薬剤含有製剤。

【請求項 4】

多層からなり、少なくとも中心層、内側層および外側層を有する製剤であって、
当該内側層には上記生理活性物質および腸溶性高分子が含まれ、
当該外側層は腸溶性高分子を主成分とするものであり、且つ
何れかの層に上記電解質が含まれる
請求項 1 ～ 3 に記載の塩基性薬剤含有製剤。

【請求項 5】

上記内側層に、更に難溶解性結合剤が含まれる請求項 4 に記載の塩基性薬剤含有製剤。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 4 に記載の塩基性薬剤含有製剤が、更にカプセルに充填されているものであるカプセル剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】塩基性薬剤含有製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、塩基性を示す生理活性物質（塩基性薬剤）の放出性が改善された経口用の製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

経口投与された生理活性物質は、強酸性環境下にある胃を通過して小腸に至り、そこで吸収される。ところが、酸性液に高い溶解性を示す塩基性薬剤は、強酸性環境下にある胃において、製剤中から一気に放出される可能性がある。その結果、生理活性物質の血中濃度が経口投与後急激に上昇し、副作用が生じかねない。そこで、成分構成が工夫され、消化管内における生理活性物質の放出の制御を可能とした製剤が開発されている。

【0003】

このような製剤としては、例えば、酸性環境下にある胃では溶解せず、中性～塩基性である小腸で溶解する高分子である腸溶性高分子を、薬剤放出制御剤として配合したものを挙げることができる。この腸溶性高分子は、分子中にカルボキシル基等の酸性基を有することから、酸性環境下には溶解せず、塩基性環境下で溶解する。従って、腸溶性高分子が配合された製剤は、胃では崩壊せず薬剤を僅かずつ放出するにすぎないが、中性～塩基性環境にある小腸で薬剤を放出する。また、腸溶性高分子を表面にコーティングすることによって、胃での薬剤放出を更に抑制することも可能である。

【0004】

その上、腸溶性高分子は、小腸で薬剤徐放性をも示し得る。つまり、腸溶性高分子はアルカリ性が強いほど崩壊または溶解し易く、且つ小腸内部の液性は下部ほどアルカリ性が高いことから（上部でpH6、中～下部でpH7.6程度）、腸溶性高分子が添加された製剤は、薬剤吸収能の高い小腸上部よりも下部でより多くの薬剤を放出する。その結果、生理活性物質の血中濃度をより安定化できるという効果もある。

【0005】

このような製剤として、例えば、特許文献1には、生理活性物質と結晶セルロースの混合物に、メタクリル酸コポリマー等の腸溶性高分子を加えて造粒することにより製造されるものが開示されている。

【0006】

しかし、後述する実施例（参考例1）で示す通り、生理活性物質が塩基性を示す場合には、腸溶性高分子が塩基性薬物の放出を著しく妨害することが本発明者らにより明らかにされた。即ち、塩基性の生理活性物質を含む製剤では、腸溶性高分子を添加した場合、充分な薬剤血中濃度を確保できないおそれがある。

【特許文献1】特公平7-72129号公報（特許請求の範囲）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上述した様に、腸溶性高分子を添加することによって生理活性物質の放出を制御する技術は知られていたが、腸溶性高分子には塩基性を示す生理活性物質の放出を阻害するという問題がある。

【0008】

そこで、本発明が解決すべき課題は、塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤であって、含有生理活性物質の腸管における放出性が改善されているものを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者は、上記課題を解決すべく、塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤

の薬剤放出性を改善できる添加成分につき鋭意研究を重ねた。その結果、塩化カルシウム等の電解質を添加すれば、腸溶性高分子を含む場合であっても良好な薬剤放出性を確保できることを見出して、本発明を完成した。

【0010】

即ち、本発明に係る塩基性薬剤含有製剤は、塩基性の生理活性物質を含み、更に1種以上の腸溶性高分子および1種以上の電解質を含有することを特徴とする。

【0011】

上記塩基性薬剤含有製剤においては、上記電解質がアルカリ金属の塩および／またはアルカリ土類金属の塩であるもの、また、上記生理活性物質が塩酸タムスロシンであるものが好適である。

【0012】

更に、上記塩基性薬剤含有製剤としては、多層からなり、少なくとも中心層、内側層および外側層を有する製剤であって、当該内側層には上記生理活性物質および腸溶性高分子が含まれ、当該外側層は腸溶性高分子を主成分とするものであり、且つ何れかの層に上記電解質が含まれるものが好ましい。当該製剤において好適には、上記内側層へ更に難溶解性結合剤を添加する。また、上記塩基性薬剤含有製剤が、更にカプセルに充填されているカプセル剤も、好適な態様である。

【発明の効果】

【0013】

本発明に係る塩基性薬剤含有製剤は、塩基性生理活性物質と腸溶性高分子の両方を含むにも拘わらず良好な薬剤放出性を示すことから、塩酸タムスロシン等の塩基性を示す生理活性物質の剤形として、極めて優れている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下に、上記特徴を発揮する本発明の実施形態、及びその効果について説明する。

【0015】

本発明の塩基性薬剤含有製剤は、塩基性の生理活性物質、1種以上の腸溶性高分子、および1種以上の電解質を含有することを要旨とする。

【0016】

「塩基性の生理活性物質」とは、一般的な意で塩基性を示すものであれば、特に制限なく本発明に適用できる。また、一般的に塩の形で投与される生理活性物質であっても、塩のまま本発明に係る製剤に添加することができる。この様な塩基性生理活性物質としては、例えば塩酸タムスロシン ((-)-(R)-5-[2-[[2-(*o*-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド ハイドロクロライド) を挙げることができる。

【0017】

本発明で使用される「腸溶解性高分子」は、酸性残基を分子内に持つことから強酸性環境にある胃内では製剤形体を保持しつつも、弱酸性～弱塩基性環境の小腸内で溶解し、製剤を崩壊して生理活性物質を放出する作用を有する高分子をいう。この様な腸溶性高分子としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の腸溶性セルロース類；メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸ブチルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー等の腸溶性メタクリル酸コポリマー類；ポリビニルアセテートフタレート等の腸溶性ポリビニル類などを挙げることができ、1種を選択して使用しても、2種以上を選択してそれらを混合して使用してもよい。

【0018】

本発明でいう「電解質」は、消化液等の水系溶媒に高い溶解を示しイオンを放出できる無機電解質であって、医療上許容されるものであればその種類を問わないが、アルカリ金

属塩（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）およびアルカリ土類金属塩（塩化マグネシウム、塩化カルシウム等）が好ましく、1種を選択して使用しても、2種以上の混合物を使用してもよい。

【0019】

上述した様に、腸溶性高分子は、主として小腸内で溶解または崩壊して生理活性物質を放出する作用を有する。ところが、本発明者らにより見出された知見によれば、酸性残基を有する腸溶性高分子は、塩基性の生理活性物質の放出を阻害する傾向にある（後述の実施例中、参考例1を参照）。しかし、製剤に電解質を添加すれば、塩基性生理活性物質の放出性を改善することができる。

【0020】

一方、特許文献1（特公平7-72129号公報）に記載の製剤でも、塩基性の生理活性物質、腸溶性高分子、および電解質を含む構成をとりえる。しかし特許文献1では、斯かる成分構成の製剤が具体的に開示されている訳ではない。その上、おそらく実験により確かめていないことによると思われるが、特許文献1では、電解質（特許文献1で「ハロゲン化アルキル金属またはハロゲン化アルキル土類金属」）は「活性物質の放出速度を制御する」ためのもの、即ち、生理活性物質の放出を抑制するものとしてしか認識されておらず、本発明の様に、腸内における生理活性物質の放出性を向上させるものとしては認識されていない。

【0021】

本発明に係る製剤の形態は特に制限されることなく、一般的な製剤形態を採用することができる。例えば、製剤の構成成分を均一に混合したもの、多層構造からなるもの、被膜をコーティングしたものなどである。また、製剤化するに当たっては核を中心層として使用し、その上に薬剤層を形成してもよい。当該多層構造としては、例えば、核の上に生理活性物質と腸溶性高分子を配合した生理活性物質含有層を設け、更にその上に腸溶性高分子を主成分とする被膜をコーティングする製剤を挙げることができる。電解質は、多孔性の核内、薬剤放出制御層、被膜層の何れの部分に配合してもその効果を発揮し、目的を達成することができる（実施例2-1~2-4を参照）。

【0022】

ここでいう「核」は、核の上に積層する生理活性物質含有層のシードになりうるものであればよく、電解質、セルロース等の多糖類、デンプン類の単品、糖類とデンプン類の混合物であってもよい。好ましくは、電解質含有結晶セルロース造粒粒子が優れているが、特に限定しない。

【0023】

また、本発明の製剤では、上述した物質以外にも、製剤へ一般的に添加され得るワックス類、油脂類、糊料、脂肪酸の金属塩等を使用してもよい。

【0024】

本発明に係る塩基性薬剤含有製剤の製法は特に限定されないが、例えば、シードとなる核を用い、転動レアリリング法によって、生理活性物質単独あるいは生理活性物質に増量添加剤、腸溶性結合剤、難溶性結合剤等の1種以上から成る生理活性物質含有層を積層する方法が好適である。また、このように製造した製剤の上に、腸溶性高分子および適切な添加剤の単独または複合からなる層（腸溶性高分子を主成分とする層）を製剤的な方法で積層してもよい。

【0025】

この場合、生理活性物質含有層は、生理活性物質、エチルセルロース等の難溶性結合剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の腸溶性結合剤、乳糖、沈降性炭酸カルシウム、でんぷんを好適成分とするが、特に限定しない。これらのうち、特にエチルセルロース等の難溶性結合剤を添加することが、好適な態様である。

【0026】

腸溶性高分子を主成分とする層は、上記腸溶性高分子のほか、可塑剤としてポリエチレングリコールやモノアセチルファットを好適材料とする。

【0027】

薬剤の放出速度を調整するには、公知方法のごとく、添加剤の種や量の選択によって変化させる方法を採用することができる。また、生理活性物質自体の表面を疎水性或いは親水性物質を付着または被覆することによって、生理活性物質の表面を変化させたものも使用し得る。例えば、疎水性物質としては、ワックス、油脂、油、親油性界面活性剤等の脂溶性物質が望ましく、親水性物質としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、親水性界面活性剤等が望ましい。

【0028】

製剤単位の製造は、遠心型を含めた転動型、流動層またはこれらを適切に組み合わせて行われる。また、核および生理活性物質含有層を一気に作製する方法として、押し出し造粒を適用することも可能である。このようにして得られる本発明の製剤単位は、1 mm以下を好適とする。

【0029】

以上の塩基性薬剤含有製剤は、カプセルに充填することが好ましく、また、使用するカプセルの種類は、硬カプセルが好ましい。

【0030】

以下に、実施例を示すことにより本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【実施例1】

【0031】

(参考例1)

特許文献1 (特公平7-72129号公報) に記載の製剤の薬剤放出性を調べるため、同公報実施例を参考にして製剤を得た。即ち、小型高速プロペラ型造粒機に日局結晶セルロース200.0 gと塩酸タムスロシン0.4 gをとって3分間混合した。別途、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーと水からなる乳液エマルジョン40.0 g (固形分12.0 g) を水で希釈して240 gとし、これを当該造粒機へ滴下して、約0.5 mmの小粒子を作製した。次に、当該小粒子を棚式乾燥機により60℃で6時間乾燥し、塩酸タムスロシン、結晶セルロース、および腸溶性高分子が均一混合された製剤を得た。

【0032】

得られた製剤 (53.1 mg) について、「第十四改正 日本薬局方解説書」B-679 ~ 695 に記載の溶出試験法第2法 (パドル法) に従い、パドル回転数を50 rpm, 試験液として水を用いて溶出試験を行なった。タムスロシン放出量は、クロマトグラフ法によって測定した。液体クロマトグラフの操作条件は、以下の通りである。

【0033】

検出器 : 蛍光検出器 (ex: 278 nm, em: 330 nm)
 カラム : Wako社製 Wakosil-II5C18, 内径: 約4 mm, 長さ: 約25 cm
 移動相 : 0.01 Mリン酸・アセトニトリル (7:3)
 流量 : 毎分0.6 mL (一定流量)。

【0034】

上記条件によって適当な時間ごとに溶出率を測定し、360分経過した直後に塩化ナトリウム1 gを添加した。測定結果を表1に示す。

【0035】

【表1】

| 時間(分) | 15 | 30 | 60 | 120 | 180 | 360 | NaCl添加 |
|--------|----|-----|-----|-----|------|------|--------|
| 溶出率(%) | 0 | 4.8 | 4.8 | 8.4 | 16.0 | 35.3 | 49.8 |

【0036】

上記結果の通り当該製剤の溶出率は低く、カルボキシル基を有する腸溶性高分子は塩基性薬剤の放出を抑制する作用を有すると思われるが、電解質を加えることによって塩基性

薬剤の放出量が一気に上がることが判明した。

【0037】

(実施例1)

塩酸タムスロシン0.4gを30%メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーと水からなる乳液エマルジョン40gに溶解し、水を加えて2400gとした。別途、日局結晶セルロース200gを製剤核とするために転動させ、ここへ塩化ナトリウム25gを添加し、更に乳液エマルジョンを滴下して約0.5mmの小粒子を製造し、次いで棚式乾燥機により60℃で6時間乾燥した。また、塩化ナトリウムを含まない製剤を対照例として、同様に製造した。得られた製剤について、上記参考例1と同様に溶出試験を行なった。その結果を表2に示す。

【0038】

【表2】

| 時間(時) | | 1 | 2 | 4 | 6 | 12 |
|------------|--------|------|------|------|------|-------|
| 溶出率 (%) | 対照 | 17.7 | 33.4 | 56.2 | 71.2 | 88.8 |
| | NaCl添加 | 40.4 | 54.9 | 74.6 | 87.3 | 102.7 |

【0039】

当該結果より、塩基性製剤の放出は、電解質を添加することにより改善できることが明らかになった。

【0040】

(実施例2-1)

塩酸タムスロシン0.7g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート14g、エチルセルロース42gを、日局エタノール945gと水105gの混液に溶解し、当該溶液にコーンスターチ21g、タルク28g、ステアリン酸カルシウム39gを分散させた。別途、市販の結晶セルロース小粒子(径0.5~0.7mm)420gを核とするために転動させ、ここへこの混合液を滴下し、生理活性物質放出制御層を積層した。

【0041】

次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート60g、モノアセチン6gを、エタノール720gと水180gの混液に溶解し、更に、タルク12gとステアリン酸カルシウム18gを分散させた混合液を作製した。この混合液を、生理活性物質放出制御層を積層した上記粒子の上に被覆して放出制御層とし、製剤を得た(製剤2-1)。

【0042】

(実施例2-2)

実施例2-1において、塩酸タムスロシンの溶解液に塩化カルシウム7gを加えた他は、同様の方法によって結晶セルロース小粒子(径0.5~0.7mm)420gを核として、生理活性物質放出制御層を積層した。更に、実施例2-1と同様の方法により活性物質放出制御層を積層して、生理活性物質層に塩化カルシウムを含む製剤を得た(実施例2-2)。

【0043】

(実施例2-3)

市販の結晶セルロース小粒子(径0.5~0.7mm)350gに塩化カルシウム70gを含む水溶液245gを吸液させ、60℃の棚式乾燥機で10時間乾燥した。こうして作製した塩化カルシウム含有結晶セルロース小粒子420gを核として、実施例2-1と同様の方法によって製剤を得た(製剤2-3)。

【0044】

(実施例2-4)

市販の結晶セルロース小粒子(径0.5~0.7mm)350gを転動させながら、塩化カルシウム70gを含む水溶液245gを被覆し、60℃の棚式乾燥機で10時間乾燥

した。このようにして作製した塩化カルシウム被覆結晶セルロース小粒子 420 g を核として、実施例 2-1 と同様の方法によって製剤を得た（製剤 2-4）。

【0045】

上記実施例 2-1 ～ 4 で得られた製剤 2-1 ～ 4 について、上記実施例 1 に記載の溶出試験と同様の方法によって、塩酸タムスロシンの放出量の時間的変化を調べた。結果を表 3 に示す。

【0046】

【表 3】

| 時間(hr) | 2 | 4 | 8 | 12 |
|---------------------------------------|------|------|------|------|
| 製剤2-1 (電解質なし) | 0 | 2 | 8.5 | 15.5 |
| 製剤2-2 (生理活性物質層にCaCl ₂) | 15.2 | 31.5 | 53.4 | 66.0 |
| 製剤2-3 (核をCaCl ₂ に浸漬) | 8.4 | 17.2 | 38.1 | 51.1 |
| 製剤2-4 (核をCaCl ₂ で被覆) | 10.7 | 27.5 | 45.9 | 59.5 |

【0047】

上記結果より、電解質を含まない製剤（製剤 2-1）の塩基性薬剤放出性は抑制されていたが、製剤中何れかの層に電解質を含む製剤の薬剤放出性は、顕著に改善されることが明確となった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤であって、含有生理活性物質の腸管における放出性が改善されているものを提供する。

【解決手段】 本発明の塩基性薬剤含有製剤は、1種以上の電解質を含有することによって、腸溶性高分子による塩基性生理活性物質の放出抑制作用を改善している。

特願 2003-341247

出願人履歴情報

識別番号

[593077308]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1993年 4月20日
新規登録
大阪府大阪市淀川区西中島5丁目13番9号
共和薬品工業株式会社